

⑩ 公開特許公報(A) 平3-31286

⑤ Int.Cl.<sup>5</sup>

C 07 D 501/04  
501/34  
501/46

識別記号

1 0 5

庁内整理番号

8615-4C  
8615-4C  
8615-4C

④ 公開 平成 3 年(1991) 2 月 12 日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 4 頁)

④ 発明の名称 ホルミル基の脱離法

② 特 願 平1-164591

② 出 願 平 1 (1989) 6 月 27 日

② 発 明 者 橋 本 光 紀 神奈川県平塚市中原宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

② 発 明 者 相 沢 俊 昭 神奈川県平塚市中原宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

② 発 明 者 塩 沢 末 男 神奈川県平塚市中原宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

② 発 明 者 笹 尾 富 夫 神奈川県平塚市中原宿字構之内173番地 三共株式会社  
内

④ 出 願 人 三 共 株 式 会 社 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

④ 代 理 人 弁 理 士 大 野 彰 夫

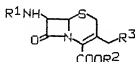
明細書

1. 発明の名称

ホルミル基の脱離方法

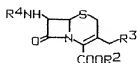
2. 特許請求の範囲

式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理することと特徴とする

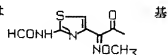
式



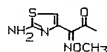
を有する化合物またはその塩の製法。

上記式中、

R<sup>1</sup>はホルミル基または



を示し、R<sup>2</sup>は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、R<sup>3</sup>はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアゾリオ基を示しその置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアシル基を示し、R<sup>4</sup>は水素原子または



基を示す。

3. 発明の詳細な説明

発明の目的

本発明は、セファロsporin誘導体の窒素原子の保護基であるホルミル基の脱離反応に関する。

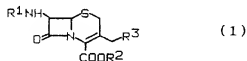
本発明により得られる化合物(2)は優れた抗菌剤(特開昭57-62287および特開昭60-67483号公報)であり、化合物(2)は化

化合物(1)のホルミル基を脱離(特開昭60-67483号公報)することにより得られる。その方法は化合物(1)を鉍酸で処理する方法であり、この方法では副生物の生成ならびに化合物(1)および/または化合物(2)の分解により化合物(2)の純度が低下する

発明者等は化合物(1)をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理すると高純度の化合物(2)が得られることを見出し本発明を完成した。

#### 発明の構成

本発明は、  
式



を有する化合物をメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸で処理することを特徴とする

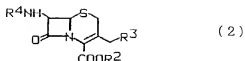
のヒドロキシアルキル基のアルキル部分のアルキル基ならびに $\text{R}^3$ のチアゾリオ基の置換基のアルキル基は、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチルまたはt-ブチルがあげられる。

化合物(2)の塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩またはトリフルオロメタンスルホン酸塩があげられる。

化合物(2)は下記の方法により得られる。化合物(1)を溶媒に懸濁または溶かし、これに1~5当量好ましくは2~3当量のメタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸を加え、この溶液を0~50℃で好ましくは20~40℃に10分間~2時間保ち、この反応混合物を常法に従って処理すると化合物(2)が得られる。

本反応に使用される溶媒は、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、ジオキサンまたはトルエンがあげら

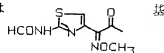
式



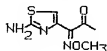
を有する化合物またはその塩の製法である。

上式式中、

$\text{R}^1$ はホルミル基または



を示し、 $\text{R}^2$ は1-アルコキシカルボニルオキシエチル基またはアニオンを示し、 $\text{R}^3$ はアルコキシ基または置換基を有してもよいチアゾリオ基を示しその置換基はアルキル基および/またはヒドロキシアルキル基を示し、 $\text{R}^4$ は水素原子または基を示す。



$\text{R}^2$ の1-アルコキシカルボニルオキシエチル基、 $\text{R}^3$ のアルコキシ基およびチアゾリオ基の置換基

れる。

#### 発明の効果

従来法に比較して反応条件が緩やかであるために副生成物および分解生成物が少なく、高純度の化合物(2)が得られ、かつ副生成物および分解物が少ないので化合物(2)の収率もよい。

以下に実施例をあげ本発明を具体的に示す。

#### 実施例1

(RS)-1-1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル (6R, 7R)-7-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(Z)-ニメトキシイミノアセトアミド)-3-メトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

乾燥した原料ホルミル体32.6gをメタノール197mlに懸濁させ、内温を25±1℃に保つ様しながらメタンスルホン酸10.5g(2eq)を加え同温度を保ちながら攪拌を続ける。30分で均一溶液となり反応も完結する。反応液に水650mlと活性炭6.5g

を加え十分攪拌した後ろ過し、ろ液をアンモニア水又は炭酸水でpH5.5~6.0に調整し10℃に冷却し1時間攪拌した後ろ取、水で洗浄後減圧下乾燥し目的物28.0g (収率90%, 含量96%)を得た。

なおこの操作中に $\Delta^2$ 体および7-置換部分のE体(アンチ体)が0.1~0.2%副生する。これにたいして氫酸、例えば塩酸で反応を行った場合、反応が完結するまで4時間もかかり、 $\Delta^2$ 体およびE体(アンチ体)が1%も副生し、他の分解物も生成するため、本方法に比較して化合物(2)の純度の低下が認められた。

核磁気共鳴スペクトル(CDCI<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm):  
1.33(6H,d,J=5Hz), 1.59(3H,d,J=5Hz),  
3.34(3H,s), 3.58(2H,s), 4.04(3H,s),  
4.35(2H,s), 4.92(1H,m), 5.08(1H,d,J=3.5Hz),  
5.27(2H,d,J=3.5Hz), 6.01(1H,m), 6.88(1H,s),  
6.95(1H,q,J=6Hz), 7.31(1H,d,J=4Hz)

#### 実施例2

##### 7-アミノ-3-(3-(4-メチル-5-

次いで0~5℃に冷却しトリエチルアミン1.58gを加えさらに1時間攪拌後析出した結晶をろ取し、冷エタノール10mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物2.87gを得た。

核磁気共鳴スペクトル( $d^6$ -DMSO,  $\delta$  ppm):  
2.8~3.5(2H), 5.02(1H,d,J=4.5Hz),  
5.1~5.5(2H), 5.70(1H,m), 7.10(2H,br),  
8.1~8.4(1H,m), 8.7~9.1(1H,m),  
10.3~10.6(1H,m)

#### 実施例4

##### 7-(2-(2-アミノチアゾール-4-イル)- -2-(Z)-メトキシイミノアセタミド)-3- -(5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル チアゾリオメチル)-3-セフェム-4-カルボ キシレート

原料ホルミル体40gをメタノール400mlに溶解しメタンスルホン酸19gを加えた後室温で30分攪拌後、0~5℃に冷却しこれにトリエチルアミン28mlを加えさらに1時間攪拌する。析出物をろ取し冷

##### (2-ヒドロキシエチル)チアゾリオ]メチル- 3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

原料ホルミル体塩酸塩32.8gをメタノール330mlに溶解しメタンスルホン酸15gを滴下し40℃で40分反応後、0~5℃に冷却しトリエチルアミン15.8gを同温度で加えさらに1.5時間攪拌を続ける。析出した結晶をろ取し、冷メタノール66mlで洗浄し減圧下乾燥し目的物20.2gを得た。

核磁気共鳴スペクトル( $d^6$ -DMSO,  $\delta$  ppm):  
2.47(3H,s), 2.8~4.0(6H,m),  
5.10(1H,d,J=4.5Hz), 5.35(2H,br),  
5.62(1H,d,J=4.5Hz), 10.20(1H,s)

#### 実施例3

##### 7-アミノ-3-(3-チアゾリオ)メチル- 3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩

7-ホルムアミド-3-(3-チアゾリオ)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート塩酸塩3.6gをエタノール50mlに溶解し、これにメタンスルホン酸1.5gを滴下後40℃で30分間攪拌する。

メタノール100mlで洗浄後減圧下乾燥し目的物33gを得た。

核磁気共鳴スペクトル( $d^6$ -DMSO,  $\delta$  ppm):  
2.39(3H,s), 3.20(2H,t,J=5Hz), 3.38(2H,s),  
3.65(3H,t,J=5Hz), 3.83(3H,s),  
5.18(1H,d,J=5Hz), 5.39~5.54(2H,m),  
5.85(1H,dd,J=5Hz,8Hz), 6.73(1H,s), 7.22(2H,s)

出願人 三共株式会社  
代理人 弁理士 大野彰夫

手 続 補 正 書 (方 式)

平成1年9月29日

特 許 庁 長 官 殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第164591号

2. 発明の名称

ホルミル基の脱離法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

名称 (185)三 共 機 式 会 社

代表者 取締役社長 阿 村 喜 典

4. 代理人

居所 〒140 東京都品川区広町1丁目2番58号

三 共 機 式 会 社 内

電話 492-3131

氏名 弁護士 (8140) 大 野 彰 夫



5. 補正命令の日付 平成1年9月26日 (発送日)

6. 補正の対象 明細書の発明の名称の欄

7. 補正の内容

明細書の発明の名称を「ホルミル基の脱離法」に訂正する

